

SIMULTANE VERGLEICHENDE BESTIMMUNG
DER RENALEN CLEARANCES VON
INULIN UND ^{51}Cr -EDTA

BERND KRUMPOCH

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553801_0091

Aus dem Institut für Physikalische Therapie und Röntgenologie
der Universität München

Direktor: Professor Dr. H. von Braunbehrens

SIMULTANE VERGLEICHENDE BESTIMMUNG DER RENALEN CLEARANCES
VON INULIN UND $^{51}\text{Cr-EDTA}$

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernd Krumpoch

aus

Donauwörth

München 1971



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med H. W. Pabst

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. v. Braunbehrens

Dekan: Prof. Dr. med Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 5. 71

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>I. Einleitung</u>	2
<u>II. Clearancebegriff, -methoden, -substanzen</u>	2
Clearancebegriff	2
Clearancemethoden	4
1.) Direkte Methoden	
a) Standardclearance	4
b) Einzeitclearance	5
2.) Indirekte Methoden	
a) Totalclearance	6
b) Halbwertszeitmethode	6
c) Einmalige Teststoffinj. mit Harnsammeln	6
Clearancesubstanzen	7
1.) Rein glomerulär filtrierte Substanzen	7
2.) Tubulär extrahierbare Substanzen	7
3.) Radioaktive Substanzen	8
<u>III. Fragestellung</u>	10
<u>IV. Versuchsanordnung und -durchführung</u>	11
Clearancesubstanzen	
1.) Inulin	11
2.) $^{51}\text{Cr-EDTA}$	12
Patienten	14
Methodik	15
<u>V. Auswertung</u>	18
<u>VI. Ergebnisse und statistische Auswertung</u>	21
<u>VII. Diskussion</u>	28
<u>VIII. Zusammenfassung</u>	35
<u>IX. Literaturverzeichnis</u>	36

Simultane vergleichende Bestimmung der renalen Clearances

von Inulin und ⁵¹Cr-EDTA

1928 bereits wurde von M ö l l e r und v a n S l y k e der Clearancebegriff definiert (65). Seither versucht man durch die Clearancebestimmung einer ganzen Reihe von Substanzen diejenige zu finden, deren Verhalten im menschlichen Körper und deren glomeruläre Filtration am ehesten eine genaue Funktionsprüfung der Nieren zuläßt.

Neben der Clearance körpereigener Substanzen wie Harnstoff (1,109) und Kreatinin (19,57,77) - von denen die erstere nur noch historische Bedeutung hat, die letztere dagegen eine brauchbare Methode ist (41,86,101) - versucht man die Ausscheidung exogener Stoffe zur Nierendiagnostik heranzuziehen. Den ersten Platz nimmt hierbei das Inulin ein (3,43,44,53,58,75,89,92,96,97), welches man seit 1956 (50) durch Radiopharmaka zu ersetzen sucht.

Clearancebegriff, -methoden, -substanzen

Clearancebegriff

Nach M ö l l e r , M c I n t o s h und v a n S l y k e (65) versteht man unter der renalen Clearance einer Substanz diejenige virtuelle Plasmamenge, die in einer bestimmten Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz befreit wird.

Es gibt für jede im Blut befindliche Substanz einen bestimmten Clearancewert, aber nur wenige körpereigene oder körperfremde Stoffe können zur Funktionsdiagnostik der Nieren herangezogen werden (60). Die Ausscheidungsmöglichkeiten der Nieren für diese Stoffe reichen nämlich von fast völliger Exkretion (PAH - 61,74,78,96,111 -, Diodrast - 20,114 -) über rein glomeruläre Filtration (Inulin - 3,43,53,58 -) zur fast vollständigen tubulären Rückresorption (Glucose).

Je nach dem welche Substanzen man wählt, kann man mit Clearanceuntersuchungen Anomalien der glomerularen Filtrationsrate, des effektiven Nierenplasmastromes und der tubularen Funktionen feststellen (63). Durch R e n b e r g (77), R e u b i (79,80), S m i t h (36) und S a r r e (78) wurden die einzelnen Clearance-Methoden in die Klinik eingeführt.

Glomerulumfiltrat:

Wie bereits vorher erwähnt wurde, kann man die Ausscheidungsleistungen der Nieren, abhängig von der Wahl der Substanzen in tubuläre oder rein glomeruläre einteilen.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es notwendig, besonders auf den Begriff der glomerulären Filtration einzugehen, da mit Stoffen gearbeitet wurde, die nur den glomerulären Apparat der Nieren beanspruchen.

Bereits 1842 schrieb L a d w i g (36), gestützt auf die anatomischen Befunde von B o w m a n (8), daß in den Glomerula eine Flüssigkeit abfiltriert wird, die alle Bestandteile des Plasmas mit Ausnahme der Eiweißstoffe enthält. Diese Theorie war lange Zeit sehr unstritten und erst durch C u s h n y (23) fand sie Eingang in die moderne Nierenforschung.

Basierend auf der Theorie von L a d w i g und C u s h n y erkannte R e n b e r g 1926 (77), daß man die Größe der glomerulären Filtration durch Stoffe messen kann, die frei von Plasma in das Ultrafiltrat diffundieren und in den Tubuli weder resorbiert noch sezerniert werden.

Eine weitere Voraussetzung für diese Substanzen muß sein, daß sie bei jeder Plasmakonzentration filtriert werden. Bei einem Stoff, der all diese Bedingungen erfüllt, ist also die im Harn ausgeschiedene Menge gleich der filtrierten Menge im Glomerulum. Das Produkt aus Konzentration des Stoffes in einem Milliliter Harn (U) und der Harnmenge pro Zeiteinheit (V) ist die Menge des Stoffes, die in einer Minute ausgeschieden

wird. Sie ist bei Substanzen, die frei aus dem Plasma filtrierbar sind gleich dem Produkt aus Menge des Glomerulumfiltrats pro Zeiteinheit (C) und der Konzentration der Substanz im Plasma (P).

Es ist also

$$U \times V = P \times C$$

Daraus folgt

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

Der Ausdruck $\frac{U \times V}{P}$ ist die Clearance von Substanzen, die rein glomerular filtriert werden (10).

Clearancemethoden

Der Grund für die Vielzahl der Methoden bei der Durchführung der Clearance liegt darin, einfachere und für den Patienten weniger belastende Techniken zu finden. Je nachdem, ob man den Blasenkatheterismus benützt, teilt man die Methoden in direkte und indirekte ein.

1.) Direkte Methoden

a) Standardclearance

Die Standardclearance stellt unabhängig von der Verwendung neuer, radioaktiver Substanzen die klassische Clearancemethode dar. Trotz der Suche nach einfacheren Methoden, auf die später eingegangen werden soll, ist sie die einzig anerkannte quantitative Nierenfunktionsprobe, da sie mit konstantem Plasmaspiegel der Testsubstanz durchgeführt wird (22,32,62,80,88,95,96,99). Ebenso ist dabei die Größe der Diurese genau bekannt. Erreicht wird dies durch Anwendung einer Dauertropfinfusion. Nach einer bestimmten Laufzeit der Infusion

hat sich ein Gleichgewichtszustand zwischen intra- und extravasalem Raum eingestellt, was einen konstanten Plasmaspiegel der Testsubstanz garantiert. Regelmäßige Blutentnahmen in den einzelnen Clearanceperioden dienen der Überprüfung des Plasmaspiegels. Die Größe der Diurese kann man durch Einführen eines Katheters und Spülen der Blase nach jeder Clearanceperiode messen.

b) Finzeit-Clearance mit Blasen-katheter

Die Clearancemethoden mit fallendem Blutspiegel nach einmaliger Teststoffinjektion werden als qualitativ bezeichnet. Qualitative Beurteilung der Glomerulumfiltrationsrate aber ist in der klinischen Nephrologie von intergeordnetem Interesse (18, 70, 71). Bei dieser sogenannten Slope-Clearance werden nach einmaliger Injektion des Teststoffes Blutproben entnommen und die Diurese mit Hilfe eines Blasen-katheters überprüft. Nach M e r t z (63) und S c h w a b (87) aber ist diese Methode mit zwei großen Fehlerquellen belastet. Erstens besteht eine arterio-venöse Konzentrationsdifferenz, d. h. im "klarenden" arteriellen Blut ist bei einmaliger Injektion die Konzentration geringer als im venösen, zur Auswertung abgenommenen Blut. Zweitens entstehen beim Harnsammeln Fehler, wenn aus irgendeinem Grund das Harnflusvolumen plötzlich zunimmt.

2.) Indirekte Methoden

Nach S c h w a b (87) werden unter den indirekten Clearancemethoden diejenigen zusammengefaßt, welche ohne Blasen-katheter und mit einmaliger Testsubstanzinjektion durchgeführt werden.

a) Totalclearance nach dem Einkammer-Modell

Diese Methode wurde von D o s t (26,27) konzipiert und von U h l m a n n (104,105,106) weitergeführt. Nach der Injektion der Clearancesubstanz werden in bestimmten Zeitaostanden Blutproben entnommen und aus dem exponentiellen Abfall des Plasmaspiegels die Abfallkonstante (K) errechnet. Die Totalclearance (C) ergibt sich dann aus dem Verteilungsraum (V) und der Konstanten (K).

$$C = V \times K$$

Voraussetzung muß dabei sein, daß die extrarenale Clearance der Testsubstanz gleich Null ist, d. h. die Testsubstanz darf nur renal ausgeschieden werden. Fehlerquelle ist dabei das inkonstante Verteilungsvolumen.

b) Halbwertszeitmethode

Nach Injektion der Clearancesubstanz wird die Zeit bestimmt, in der die Plasmakonzentration auf die Hälfte des Ausgangswertes abgesunken ist. Von diesem Konzentrationsabfall wird dann auf die renale Ausscheidungs-geschwindigkeit geschlossen. Diese Methode wird hauptsächlich in der Pädiatrie benützt (57,103).

c) Einmalige Teststoffinjektion mit Harnsammeln

Des weiteren sei hier noch kurz diese Methode nach B e t t g e und S i m o n (5,6) angeführt. Bei ihr entfällt eine Katheterisierung, da die ausgeschiedene Stoffmenge im 24-Stunden-Harn zur Auswertung herangezogen werden kann. B e t t g e fand eine gute Übereinstimmung zwischen dieser Methode und der Standardclearance für PAH.

Clearancesubstanzen

Mit den verschiedenen Clearance-Substanzen lassen sich die glomeruläre Filtrationsrate und die Nierendurchblutung bestimmen (10,79,99).

1.) Rein glomerular filtrierte Substanzen

Nach S m i t h (96) muß ein Stoff, der zur Messung des Glomerulumfiltrates herangezogen wird, folgende Eigenschaften besitzen:

- a) Er soll durch semipermeable Membranen frei filtrierbar sein.
- b) Seine Clearance muß unabhängig von seiner Konzentration im Plasma sein.
- c) Er darf durch glomeruläre Nieren bestimmter Fischarten nicht ausgeschieden werden.
- d) Er darf nicht an Bluteiweiß gebunden werden.
- e) Durch Verabreichung von Phlorizin muß sich die Clearance von Glucose der Clearance des Teststoffes nähern. Durch Phlorizin wird nämlich die tubuläre Resorption für Glucose blockiert.

Diesen Forderungen weitgehend gerecht wird das Inulin. Thiosulfat, dessen Clearance bei Menschen der des Inulins ziemlich nahe kommt (12,69), hat den Nachteil, daß bei einem Plasmaspiegel unter 20 mg% falsche Werte für die glomeruläre Filtration gefunden werden (14,54). Ebenso erwies sich Mannit als unbrauchbar (7), bei welchem außerdem die chemische Bestimmung sehr schwierig ist. Als weitere, kaum gebrauchte Substanzen sind noch Sorbit, Polyfructosan-S und Allantoin anzuführen.

2.) Tubulär extrahierbare Substanzen

Es gibt Stoffe, die in der Niere fast völlig aus dem Plasma extrahiert werden, d. h. ihre Konzentration im Nierenvenenblut nähert sich Null. Bei ihnen ist also die

den Nieren pro Zeiteinheit zugeführte Menge gleich der durch den Harn ausgeschiedenen Menge, was wiederum die Clearance der Substanz bedeutet.

Nach dem Fick'schen Prinzip läßt sich somit die renale Plasmadurchströmung messen, da bei der arterio-venösen Konzentrationsdifferenz die Menge im venösen Nierenblut mit Null anzunehmen und damit zu vernachlässigen ist.

Als erste Substanz wurde bereits 1937 von F l s o m, B o t t und W a l k e r das Hippuran, eine organische Jodverbindung, gefunden (31). 1938 haben dann S m i t h, G o l d r i n g und C h a s i s mit Hilfe der Diodrast-clearance nachgewiesen, daß eine Methode zur Messung des Plasmadurchflusses der Nieren gefunden war (94).

Wenig später wurde die PAH-Clearance in die Klinik eingeführt (95), die den Vorteil einer leichten biochemischen Bestimmbarkeit hat.

3.) Radioaktive Substanzen

Durch die Einführung nuklearmedizinischer Clearancemethoden versucht man, die herkömmlichen Untersuchungen zu vereinfachen und zu verbessern. Als Vergleichsmethoden werden die Inulin- und die PAH-Clearance gewählt, da diese bisher die zuverlässigsten Ergebnisse lieferten (17,21,30,39,51,84,100,102,103).

Die Vorteile etikettierter Stoffe liegen klar auf der Hand. Bei der Standardmethode mit Inulin bereitet die Aufrechterhaltung eines konstanten Plasmaspiegels große Schwierigkeiten und läßt sich nur durch laufende Blutkontrollen überprüfen. Durch die Herzaktivitätskurve bei Radiopharmaka werden Konzentrationsschwankungen sofort registriert und lassen sich durch Änderung der Infusionsgeschwindigkeit korrigieren. Da dies für die Erhaltung des "steady state" von entscheidender Bedeutung ist, sind

hier wesentlich genauere Ergebnisse zu erwarten (72). Die vollständige Blasenentleerung am Ende der einzelnen Clearanceperioden kann genau mit der Blasenaktivitätskurve beobachtet werden. Dadurch wird eine weitere Fehlerquelle, nämlich unvollständige Blasenentleerung durch Anliegen des Katheters an der Blasenwand, ausgeschaltet. Die zur Berechnung der Clearance erforderlichen Werte erhält man durch einfache Impulszahlung der Blut- und Urinproben. Dies ist viel genauer und zeitsparender als z. B. die langwierige photometrische Inulinkonzentrationsbestimmung (50,76,85).

Die Nachteile bei der Verwendung radioaktiver Substanzen sind nach K u n i und G r a u l hauptsächlich in der Art der Tracersubstanz begründet (51). Bei instabilen radiochemischen Verbindungen kann es durch Abspaltung des Radionuklides zu erheblichen Fehlern in der Clearancebestimmung kommen. Dies ist vorallem bei ^{131}J -Hippuran und ^{131}J -Inulin der Fall, wie Untersuchungen von S i e b e r t h und M e r t z (93) und P a b s t et al. (71) zeigten. Ob diese Jodidabspaltung durch Pejodasen oder Warmeinstabilität (13) geschieht, ist nicht hinreichend geklärt.

Als wichtigste Radiopharmaka für die Messung der glomerularen Filtration sind zu nennen ^{131}J -Cl-Propyl-Inulin, ^{131}J -J-Propyl-Inulin, ^{125}J -Allyl-Inulin, ^{58}Co -Vitamin B_{12} , ^{51}Cr -EDTA und ^{131}J -Hypaque.

Für die Messung des renalen Plasmadurchflusses wurden hauptsächlich ^{131}J -PAH, ^{131}J -Hippuran, ^{131}J -Diodrast und ^{203}Hg -Salyrgan benutzt.

Fragestellung

Die Zahl der Radiopharmaka, die in der Nierendiagnostik verwendet werden können, ist begrenzt, da an sie ganz bestimmte chemische und physiologische Forderungen gestellt werden. Ebenso ist auch die Auswahl unter den Substanzen, die rein glomerulär filtriert werden, sehr klein. Es wurden dafür bisher hauptsächlich ^{131}J -Verbindungen benützt, die aber, wie vorher ausgeführt wurde, einige Nachteile aufweisen.

Nach den ersten Untersuchungen von S t a c y und T h o r b u r n am Schaf (98) und F o r l a n d am Hund (36), scheint sich mit ^{51}Cr -EDTA ein Pharmakon anzubieten, das der bisherigen Idealsubstanz für glomeruläre Filtration Inulin in physiologischem Verhalten und in der Ausscheidung ziemlich nahe kommt.

In dieser Arbeit soll deshalb am Menschen Inulin mit ^{51}Cr -EDTA verglichen und geprüft werden, ob

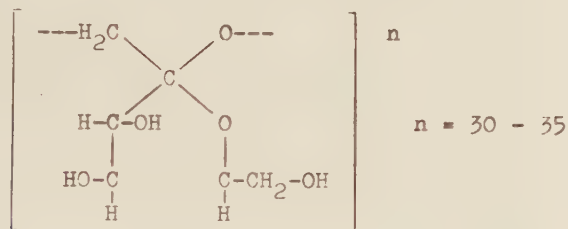
- 1.) ^{51}Cr -EDTA wie Inulin rein glomerulär filtriert wird, also eine signifikant enge Beziehung zwischen den Clearances beider Substanzen besteht,
- 2.) die ^{51}Cr -EDTA-Clearance als vollwertiger Ersatz für die Inulin-Clearance herangezogen werden kann,
- 3.) die ^{51}Cr -EDTA-Clearance entscheidende Vorteile gegenüber der Inulin-Clearance bietet.

Versuchsanordnung und -durchführung

Clearancesubstanzen

1.) Inulin

a) Chemie



Inulin ist ein Polysaccharid, das aus ca. 30 Fructosemolekülen aufgebaut ist, die glykosidisch verbunden sind. Es hat ein Molekulargewicht von etwa 5 000 (45).

Inulin kommt hauptsächlich in Knollen der Dahlie und der Zichorie vor und wird daraus durch Extraktion mit heißem Wasser gewonnen. Es ist eine weiße, pulverige, geruch- und geschmacklose Substanz, die sich bei Siedetemperatur im Wasser löst, in organischen Lösungsmitteln aber unlöslich ist.

b) Pharmakokinetik

Auf Grund seines pharmakologischen Verhaltens ist Inulin bisher die beste Substanz für die Bestimmung der glomerularen Filtrationsrate. Bereits 1935 stellten S h a n n o n und S m i t h (91) fest, daß Inulin physiologisch inert ist und kaum an Plasmaeiweiß gebunden wird (40). Es dringt nicht in Erythrozyten ein, wird nicht fermentativ abgebaut und in toto von der Niere ausgeschieden, d. h. in Magensaft, Galle, Liquor

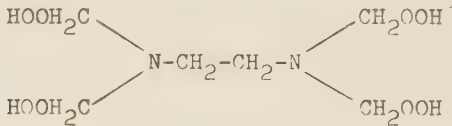
ist kein Inulin zu finden (95). Inulin hat eine Molekulargröße, die durch die Glomerulummembran filtrierbar ist (113) und zeigt bei seiner glomerulären Filtration keine Abhängigkeit von der Plasmakonzentration (75,96). Tubulär wird Inulin weder sezerniert noch rückresorbiert (3).

Wenn auch einige Autoren Zweifel an der Verwendbarkeit von Inulin bei der quantitativen Nieren-clearance äußern - so soll es z. B. bis zu 27 % tubulär rückresorbiert werden (89,92,97) oder wird durch die Lymphe abtransportiert (2,35,48) -, spricht sich doch die überwiegende Mehrzahl der Autoren für Inulin als brauchbare Substanz für die renale Clearance aus (3,43,53,58,59,73,91,96).

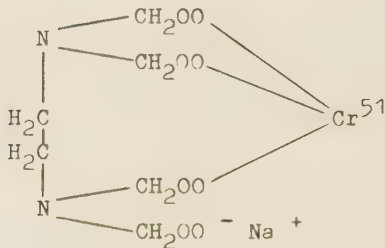
2.) ^{51}Cr -EDTA

a) Physikalisch - chemisches Verhalten

EDTA:



^{51}Cr -EDTA:



Äthylendiamintetraessigsäure ist ein Komplexbildner mit einem Molekulargewicht von 345. Seine Bruttoformel lautet $C_{10}H_{16}N_2O_8$. ^{51}Cr -EDTA wurde zuerst von Myers und Pienner 1960 hergestellt (68) und ist in vitro mindestens 6 Wochen stabil. Es hat eine physikalische Halbwertszeit von 27,8 Tagen. ^{51}Cr -EDTA sendet Gammastrahlen aus und hat einen einzigen "peak" bei 0,523 MeV.

b) Verhalten in vivo

^{51}Cr -EDTA spaltet in vivo kein Radiochrom ab und verhält sich chemisch inert, sodaß keine tubuläre Schädigung eintritt (4,28,39,47,109,116). Selbst nach Versuchen über 25 Tage konnten bei Ratten keine Schädigungen festgestellt werden (98). Seine Proteinbindung beträgt höchstens 1 - 2 % (4,39,98,115), es wird nicht von Erythrozyten aufgenommen. Die Ausscheidung dieser Substanz erfolgt fast ausschließlich über die Nieren (39). Im Stuhl erscheint höchstens 1 %, im Speichel sind keine Aktivitäten zu messen (110). Beim Menschen sind nach 30 Min. 14 %, nach 24 Std. 95 - 100 % der zugeführten Menge eliminiert (39,47,116). Die biologische Halbwertszeit von ^{51}Cr -EDTA beträgt nach Peckart ca. 50 Min. (24).

Die ersten Veröffentlichungen über vergleichende Untersuchungen der Standardclearances von Inulin und ^{51}Cr -EDTA stammen von Stacy und Thorburn beim Schaf (98) und von Forland beim Hund (36). Stacy berichtet, daß in 41 Clearanceperioden die Werte von ^{51}Cr -EDTA um den Faktor $0,95 \pm 0,03$ unter denen von Inulin liegen und führt dies auf die geringe Proteinbindung von 1-2 % bei ^{51}Cr -EDTA zurück. Dies wird auch von Kuni (51), Garnett (39) und Ford (33) vermutet.

Patientengut

Lfd. Nr.	Alter	Geschl.	RR	Diagnose
1	61	m	130/80	Bronchial-Ca
2	61	w	115/65	Struma maligna
3	28	w	110/70	Arthrosis deformans
4	37	m	120/70	Lymphogranulomatose
5	32	m	130/80	Retothelsarkom
6	73	w	150/60	Polycythaemie
7	62	w	140/70	Mamma-Ca
8	59	m	155/80	Coronarinsuffizienz
9	41	m	150/80	Seminom
10	59	w	160/100	Polyarthrititis
11	60	w	140/110	Malig. Exophthalmus
12	41	m	150/90	Hypernephrom
13	77	w	140/90	Plattenepithel-Ca
14	60	w	150/80	Mamma-Ca
15	40	w	140/90	Hypernephrom
16	57	w	120/60	Depression
17	79	w	170/100	Retothelsarkom
18	58	m	130/80	Hypothyreose
19	71	w	150/80	Basaliom
20	58	w	120/80	Hydronephrose
21	62	w	160/90	Hyperthyreose

Bei fast allen 21 Patienten, die der Untersuchung unterzogen wurden, lagen maligne Prozesse vor. Die Diagnosen sind auf Seite 14 zusammengestellt.

Nierenerkrankungen, bzw. Krankheitsbilder, die auf eine eventuelle Nierenbeteiligung schließen ließen, waren bei vier Patienten vorhanden, nämlich zwei Hypernephrome, ein Seminom und eine Hydronephrose. 14 der Probanden waren Frauen, 7 Männer. Die meisten waren älteren Jahrgangs, bei 15 lag das Geburtsdatum vor 1910, bei 4 davon vor 1900. Das Durchschnittsalter war 56 Jahre.

Methodik

Für die Untersuchungen wurde ein Puelmekstand (Fa. Picker) mit 2 Kollimatoren verwendet. Die Zeitaktivitätskurven über Blase und Herz wurden mit einer Geschwindigkeit von 6 inch/Std. geschrieben. Die Impulsvorwahl betrug 10 k Impulse/min, die Zeitkonstante 1 - 3 sec.. Die Fensterbreite für den "peak" von $^{51}\text{Cr-EDTA}$ lag bei 310 - 380 KeV.

$^{51}\text{Cr-EDTA}$ wurde von der Fa. Hoechst zur Verfügung gestellt. Sie lag in Chargen von 5 mCi in physiologischer NaCl-Lösung mit einem pH von 6,5 vor. Die Lösung war 0,01 molar, pyrogenfrei, steril, die Konzentration betrug 1 mCi/ml. Die Vergleichssubstanz war eine 10 %ige pyrogenfreie Inulinlösung, gelöst in isotonischer NaCl-Lösung (Dtsch. Laevosan Gesellschaft).

Eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn erhielten die Patienten 10 ml Flüssigkeit pro kg Körpergewicht. Zur Untersuchung wurden sie in Rückenlage gelagert. Nach Einführen eines Dreieckskatheters wurde Nullurin zur Kontrolle entnommen, der Blasen-katheter blieb geöffnet.

Als nächster Schritt wurden die Dualkollimatoren über Herz und Blase eingestellt (Kollimator 2110, 50 % Ausbeute bei einem Durchmesser von 13 cm in 20 cm Abstand von der Kristalloberfläche).

Es folgte die Punktion einer Cubitalvene und Entnahme von Nullblut. Durch die gleiche Nadel wurde eine Finstellinfusion von $80 \mu\text{Ci } ^{51}\text{Cr-EDTA}$ und 20 ml Inulin mit ca. 40 Minuten Laufzeit vorgegeben und anschließend eine Dauertropfinfusion aus 400 ml NaCl, 24 ml Inulin und $53 \mu\text{Ci } ^{51}\text{Cr-EDTA}$ angehangt. Die Vorgabe diente der schnellen Einstellung eines Fließgleichgewichtes, der Dauertropf der Aufrechterhaltung eines konstanten Plasmapegels der Testsubstanzen. Die Tropfgeschwindigkeit betrug in den meisten Fällen 1 Tropfen pro Sekunde. Damit ließ sich meistens ein Plasmaplateau der Aktivitätszeitkurve über dem Herzen erreichen.

Zur gleichmäßigen Hydrierung während der Untersuchung wurde am anderen Arm eine Infusion von 500 ml NaCl mit gleichbleibender Tropfgeschwindigkeit angelegt. Hatte sich der Plasmapegel einige Zeit auf einem bestimmten Niveau gehalten, begann die Clearanceuntersuchung.

Zuerst wurde körperwarmer NaCl-Lösung über den Dreiwegekatheter in die Blase gespült. Durch Lufteinblasung erreichte man die völlige Entleerung der Blase, d. h. die Aktivitätszeitkurve der Blase verlief auf der Nulllinie. Dann erfolgte der Verschluss des Katheters für die Dauer einer Clearanceperiode von 15 Minuten.

In der Mitte einer jeden Clearanceperiode, also 7 1/2 Minuten nach Katheterverschluss, wurde eine Blutprobe am Arm der inaktiven Infusion entnommen. Man mußte darauf achten, dieses Blut ungestaut zu gewinnen.

Nach Ablauf der 15 Minuten wurde der Katheter geöffnet und die Harnmenge gesammelt, wobei die Blase durch

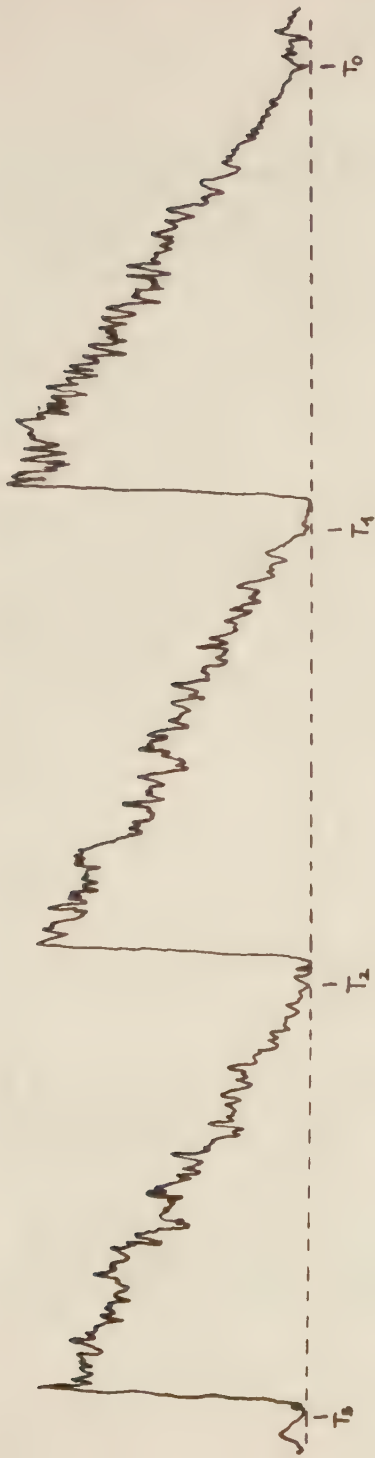


Abb. 1: Aktivitätszeitkurve der Blase; T_0 - T_3 Anfang bzw. Ende der Clearanceperioden.

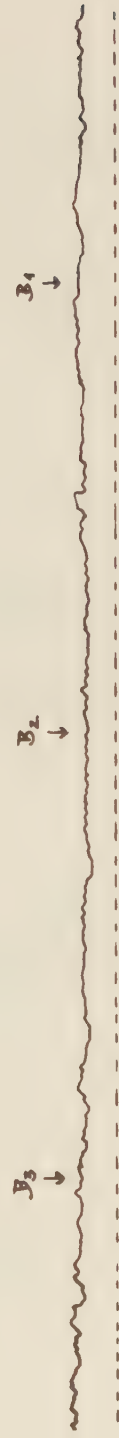


Abb. 2: Aktivitätszeitkurve des Herzens; B_1 - B_3 Zeitpunkte der Blutentnahmen.

NaCl- und Luftspülung völlig entleert werden mußte. Die zur Spülung verbrauchte NaCl-Menge war für die spätere Berechnung der Urinflußmenge und Substanzkonzentration genau zu notieren. Der Verschluß des Katheters leitete eine neue Clearanceperiode ein. Dieser Vorgang wiederholte sich pro Clearance dreimal.

Auswertung

a) Inulinclearance

Die Inulinkonzentration in Plasma und Urin wurde nach der von F ü h r (38) angegebenen Methode kolorimetrisch bestimmt. Die Harnflußmenge pro Clearanceperiode war durch Messung und Subtraktion der Menge Spülflüssigkeit gegeben. Die Clearance errechnete sich danach aus den bekannten Größen nach der schon vorher erläuterten Formel

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

C = Clearance (ml/min)

U = Konzentration des Stoffes im Urin (mg/ml)

V = Volumen des Urins (ml/min)

P = Konzentration des Stoffes im Plasma (mg/ml)

Das Mittel aus den drei Clearanceperioden ergab die Gesamtclearance. Die Clearance wurde auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ bezogen (Korrekturfaktor, 29,30).

b) ^{51}Cr -EDTA-Clearance

Die Aktivität von ^{51}Cr -EDTA in Urin und Serum wurde durch Impulszahlung im Bohrloch bestimmt (FH 49/1121). Die Berechnung der Clearance erfolgte nach dem gleichen

Prinzip wie bei Inulin, mit dem Unterschied, daß statt der Inulinkonzentration in Serum und Urin die Zahl der Impulse pro Minute in 1 ml beider Medien in die Formel eingesetzt wurde (46,48,100).

Man mußte dabei darauf achten, daß der Nulleffekt des leeren Reagenzglases von der Aktivität des Serums und Urins subtrahiert wurde.

Zur Erläuterung seien anhand eines Clearanceprotokolls die Durchführung und Berechnung der ^{51}Cr -EDTA-Clearance kurz dargestellt:

Name: R. N.

Datum: 8.2.1967

Größe: 155 cm RR: 150/80 Körp. Obf.: 1,50 m²

Gew. : 58 kg Diagn.: Korrektur

Alter: 71 J. Basaliom auf 1,73 m²: 1,153

Hydrierung: 500 ml Tee, 1/2 Std. vor Beginn

300 ml NaCl, während der Clearance

Vorgabe: 80 μCi ^{51}Cr -EDTA = 0,1389 ml

Infusion: 400 ml NaCl

53 μCi ^{51}Cr -EDTA = 0,0920 ml

Dauer der Clearanceperioden: C₁ = 19,57 min

C₂ = 17,40 min

C₃ = 16,96 min

Ergebnisse:

Serum (Imp./min)

	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃
NE	497	474	438	509
aktiv	519	3354	3009	2979
Diff.	22	2880	2571	2470

Urin (Imp./min)

	U_0	U_1	U_2	U_3
NE	528	517	497	501
aktiv	470	47955	49552	49989
Diff.	58	47438	49055	49488
Menge (ml)		79	62,5	59

Berechnung:

$$C = \frac{V \times U}{P} = \frac{\frac{\text{ml}}{\text{min}} \times \text{Korrektf.} \times \frac{\text{Imp}}{\text{min}} (\text{Urin})}{\frac{\text{Imp}}{\text{min}} (\text{Serum})}$$

$$c_1 = \frac{\frac{79}{19,57} \times 1,153 \times 47438}{2880} = 76,64 \text{ ml/min}$$

$$c_2 = \frac{\frac{62,5}{17,40} \times 1,153 \times 49055}{2571} = 79,01 \text{ ml/min}$$

$$c_3 = \frac{\frac{59}{16,96} \times 1,153 \times 49488}{2470} = 80,34 \text{ ml/min}$$

$$C = 235,99 : 3 = 78,66 \text{ ml/min}$$

Ergebnisse und statistische Auswertung

Bei simultaner Bestimmung der Clearances von Inulin und $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ergaben sich Werte zwischen 2,94 und 143,09 ml bei $^{51}\text{Cr-EDTA}$ und 3,05 und 153,41 ml bei Inulin.

Der höchste und niedrigste Wert beider Testsubstanzen wurde jeweils am gleichen Patienten festgestellt. Die Inulinclearance hatte einen Durchschnittswert aller Untersuchungen von 90,75 ml, die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance 89,85 ml. Der mittlere Clearancequotient betrug 0,96 (Tab. 1). Die maximale Differenz zwischen beiden Methoden war 27,73 ml, das Minimum 0,11 ml.

In 11 von 21 Untersuchungen zeigten sich bei der radioaktiven Clearancebestimmung höhere Werte als beim Inulin, bei den restlichen 10 war es umgekehrt (Tab. 2,3).

Die statistische Streuung der Ergebnisse wurde mit der Standardabweichung s berechnet. Der Vertrauensbereich der Inulinclearance liegt danach zwischen 75,1 und 106,4 ml. 6 der Ergebnisse fallen in diesen Bereich, das sind 29 % aller Werte.

Bei der $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance sind untere und obere Grenze 74,4 und 105,4 ml, das entspricht bei 4 Fällen 19 % (Tab. 4). Der Korrelationskoeffizient r ist 0,94.

Zur graphischen Darstellung der statistischen Werte wurden auch Regression und Steigung der Geraden berechnet (Tab. 5, Abb. 5).

Die paarweise Differenzengleichung mit dem t-Test ergab bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % keinen signifikanten Unterschied zwischen $^{51}\text{Cr-EDTA}$ - und Inulinclearance. Die beiden Methoden zeigen also eine hohe Übereinstimmung (Tab. 6).

Lfd. Nr.	Geschl.	Alter	RR	Clearance (ml/min)	
				⁵¹ Cr-EDTA	Inulin
1	m	61	130/80	143,09	153,41
2	w	61	115/65	113,89	100,92
3	w	28	110/70	114,91	107,46
4	m	37	120/70	115,29	114,15
5	m	32	130/80	132,17	138,42
6	w	73	150/60	62,71	57,94
7	w	62	140/70	64,41	70,29
8	m	59	155/80	71,64	61,30
9	m	41	150/80	73,34	73,11
10	w	59	160/100	105,34	107,81
11	w	60	140/110	115,73	109,25
12	m	41	150/90	61,92	76,57
13	w	77	140/90	74,63	69,97
14	w	60	150/80	77,31	93,51
15	w	40	140/90	118,75	97,68
16	w	57	120/60	116,43	116,59
17	w	79	170/100	38,23	35,61
18	m	58	120/80	106,86	94,72
19	w	71	120/80	79,67	99,33
20	w	58	120/80	2,94	3,05
21	w	63	160/90	97,02	124,75

Tab. 1: Ergebnisse ⁵¹Cr-EDTA-und Inulin-Clearance.

Zahl d. Fälle	$^{51}\text{Cr-EDTA}$ (ml/min)	Inulin (ml/min)	Differenz (ml/min)
1	73,94	73,11	0,83
2	115,29	114,15	1,14
3	38,23	35,61	2,62
4	74,63	69,97	4,66
5	62,71	57,94	4,77
6	115,73	109,25	6,48
7	114,91	107,46	7,45
8	71,64	61,30	10,34
9	106,86	94,72	12,14
10	113,89	100,92	12,97
11	118,75	97,68	21,07

Tab. 2: Clearance $^{51}\text{Cr-EDTA}$ größer als Inulin, Differenz
in aufsteigender Reihe.

Zahl d. Fälle	$^{51}\text{Cr-EDTA}$ (ml/min)	Inulin (ml/min)	Differenz (ml/min)
1	2,94	3,05	0,11
2	116,43	116,59	0,16
3	105,34	107,81	2,47
4	64,41	70,29	5,88
5	132,17	138,42	6,25
6	143,09	153,41	10,32
7	61,92	76,57	14,65
8	77,31	93,51	16,20
9	79,67	99,33	19,66
10	97,02	124,75	27,73

Tab. 3: Clearance $^{51}\text{Cr-EDTA}$ kleiner als Inulin, Differenz
in aufsteigender Reihe.

Verf.	Zahl d. Unters.	Mittelw.	Varianz	Vertr.ber.	Verteilung
	N	$\bar{x}, \bar{y}$	s^2		innerh. in % v.N
Inulin	21	90,75	1188,8	34,5	106,4-75,1 6 29
⁵¹ Cr-EDTA	21	89,85	1136,6	33,7	105,4-74,4 4 19

Tab.4: Statistische Standardwerte der Inulin-Clearance (x) und der ⁵¹Cr-EDTA-Clearance (y).

Stat.Modell	Z.d.Unters.	Korrel. koef.f.r	Sign.v.r geg.O bei 1% IW	Regression y über x	Steig. Regression x über y
	N				

Inulin	21	0,94	0,5368	0,9189	42°35'	0,9602	43°50'
⁵¹ Cr-EDTA							

Tab.5: Korrelation und Regression.

Kollektiv	Z.d.Unters.	Mittelw.d. Differ. $\bar{d}$	Varianz d. Differ. s^2_d	Stand.abw.	t-Test	Signif.
	N				t _{emp} t _{tab} IW	

Inulin	21	0,9	14P,04	11,87	0,3474	0,2567	80%	nicht signif.
⁵¹ Cr-EDTA								

Tab.6: Paarweise Differenzenbildung mit der t-Test.

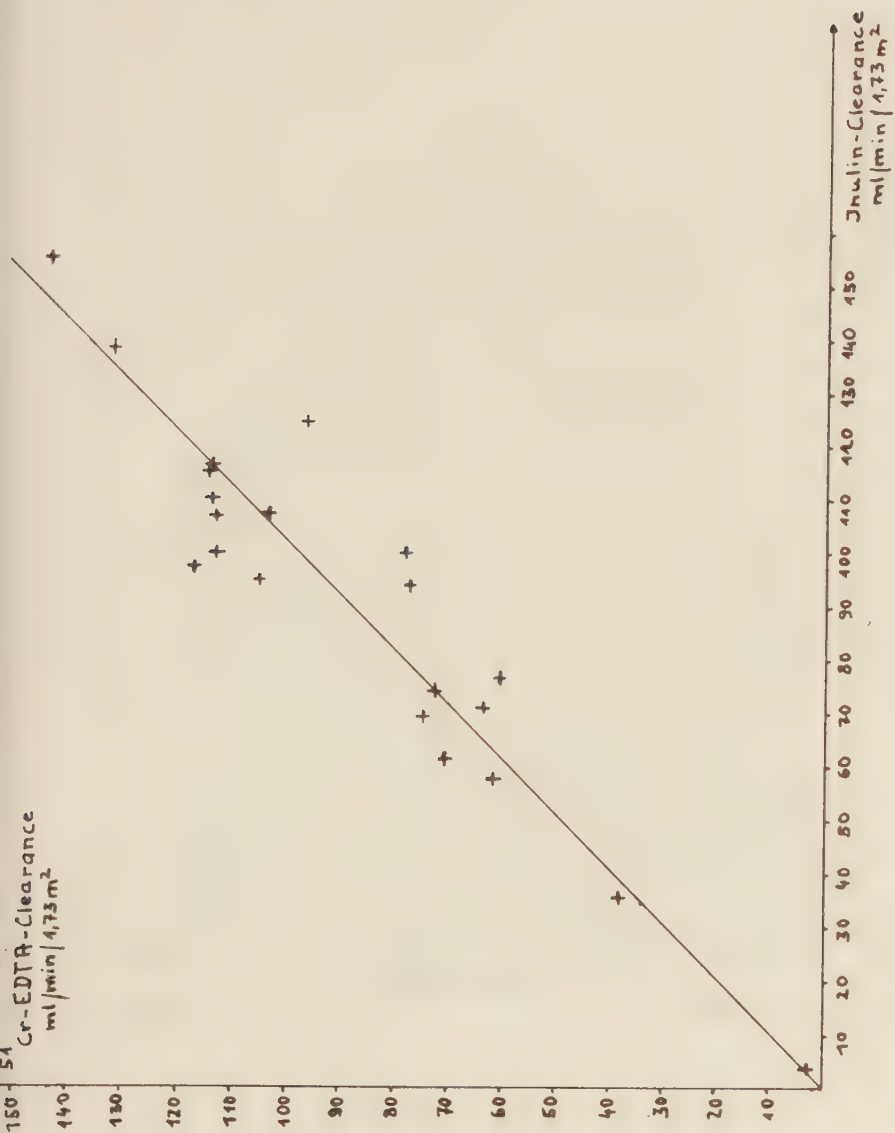


Abb. 3: Vergleich der ⁵¹Cr-EDTA- und Inulin-Clearance unter Standard-Infusionsbedingungen mit Harnblasenkatheter

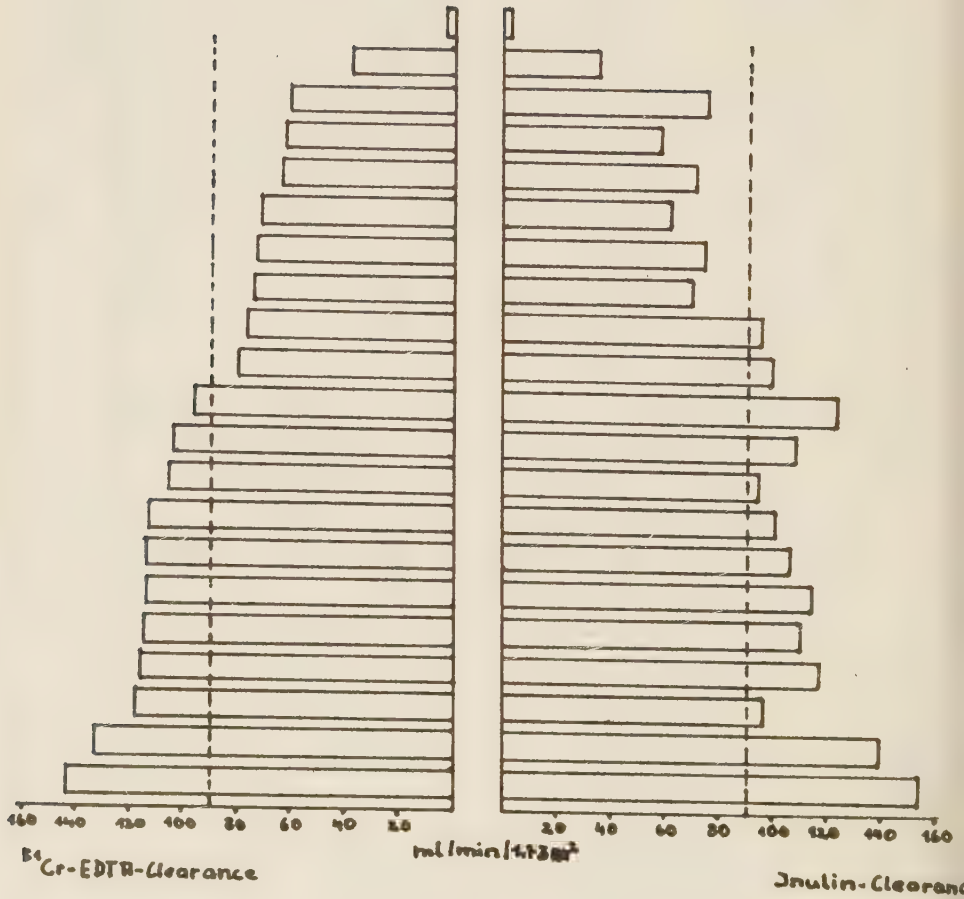


Abb. 4: Gegenüberstellung von ^{51}Cr -EDTA- und Inulin-Clearance

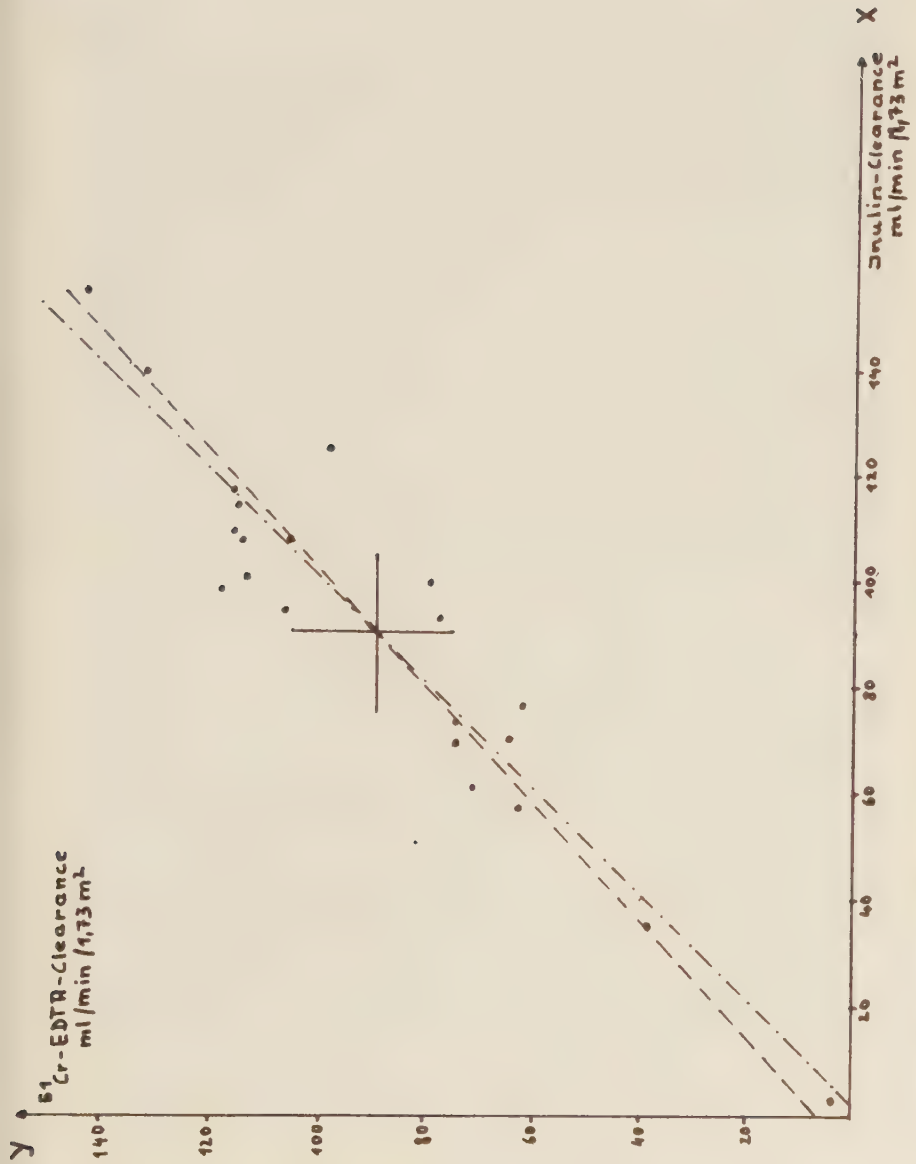


Abb.5: Graphische Darstellung der Regressionsgeraden und der Mittelwerte

Diskussion

Methodik

Die simultane Durchführung der Clearances einer radioaktiv markierten Substanz und des Inulins ließ die Vorteile des etikettierten Stoffes bei der Durchführung und der Auswertung klar erkennen. Ein konstanter Plasmapegel von ^{51}Cr -EDTA konnte durch in-vivo-Messung über dem Herzen kontrolliert werden. Dies hatten bereits frühere Untersuchungen von Strötgess (102), Schmidt (85), Pabst et al. (71,72,100) und anderen Autoren (21,30) ergeben. Kam es zu einem Plateaubrückgang oder -anstieg der Testsubstanz, wurde dies durch Beschleunigung oder Verlangsamung der Infusionstropfgeschwindigkeit sofort reguliert. Bei der Inulinclearance allein könnte man eine Veränderung der Plasmakonzentration nur nachträglich bei der Auswertung feststellen. Die in der Mitte einer jeden Clearanceperiode entnommenen Blutproben bestätigten das Plateau der Herzkurve. Ihre Impulsraten wiesen in den meisten Fällen nur eine geringe Differenz auf. Strötgess (102) hält die Kontrolle des Plasmaspiegels von Radiopharmaka mit der Herzzeitkurve für so genau, daß er sich mit einer oder höchstens zwei Blutentnahmen während der ganzen Untersuchung für die Messung der Impulsrate im Plasma zufrieden gibt. Wir haben in jedem Clearanceabschnitt einen Blutwert entnommen, der dann in die Berechnung der jeweiligen Periode einging.

Nach Kuni und Graul gehört "die exakte Urinsammlung zu den schwierigsten Untersuchungstechniken überhaupt" (52). Bei mindestens einem Drittel der von uns untersuchten Patienten kam es in einer Clearanceperiode zur unvollständigen Entleerung der Blase durch Unknicken oder Anliegen des Katheters an der Blasenwand. Dies machte sich am ungenügenden Abfall der Blasenkurve bemerkbar

und konnte in den meisten Fällen durch teilweises Herausziehen des Katheters behoben werden. Ohne diese Kontrolle wäre Iestudin in der Blase verblieben.

Untersuchungen von E t r ö t z e s (192,193) ergaben, daß bei der Verwendung von großen Mengen Blasen-spülflüssigkeit durch Herabsetzen der Urinkonzentration des Inulins die Fehlermöglichkeit bei der chemischen Bestimmung ansteigt. Bei radioaktiv markierten Stoffen dagegen ist die Impulsausbeute im Harn selbst bei sehr großen Spülungen noch so hoch, daß auch kurze Messzeiten kaum zu einer Fehlbestimmung führen. Darin liegt ein weiterer Vorteil bei der Verwendung von Radiopharmaka. Gestützt auf diese Ergebnisse von E t r ö t z e s versuchten wir die Menge der Blasen-spülflüssigkeit möglichst gering zu halten, um eine Fehlerquelle bei der chemischen Inulinbestimmung auszuschalten. Es sei aber in diesem Zusammenhang auch auf die Nachteile des Blasenkateterismus hingewiesen. Bei von den 21 untersuchten Patienten traten nachträglich Harnwegsinfektionen auf. Dies dürfte sich bei Urineuntersuchungen umso gravierender auswirken, als diese meist an Personen mit einer schon vorhandenen Nierenfunktion vorzunehmen werden. Ebenso ist bei älteren Patienten mit einem insuffizienten Herzen wegen der für eine ausreichende Niarose notwendigen Hydratation eine allgemeine Kreislaufüberprüfung erforderlich.

Bei der Auswertung war die ^{51}Cr -EDTA-Clearance wesentlich weniger zeitraubend als die photometrische Bestimmung des Inulins nach E d m u n d s (98). Wegen des häufigen Pipettierens mit kleinen Mengen, der kurzen Verweildauer einiger Reagenzien und der Notwendigkeit eines Wasserbades mit konstanter Temperatur, hatten diese aufwendigen Methode der Konzentrationsbestimmung des Inulins ausserdem viele Fehlermöglichkeiten an. Entsprechend zeigten sich

die Ergebnisse der einzelnen Clearanceperioden bei Inulin wesentlich größere Schwankungen als bei $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Zu der gleichen Feststellung kamen auch P a b s t et al. beim Vergleich der renalen Clearance von Inulin und Chlorjodpropyl-Inulin-Jod 131 (46,48,100). Ebenso konnte S c h m i d t eine größere Streuung der Werte des unmarkierten Inulins in Plasma und Harn im Vergleich zum ^{131}J -Inulin erkennen (85).

M e r t z fordert für zuverlässige Clearanceuntersuchungen gleichbleibende Harnminutenvolumina zwischen 1 und 3 ml (63). Starke Hydratation und Kochsalzbelastung führen zu einem Harnminutenvolumen von 8 - 10 ml und verfälschen seiner Meinung nach die Clearanceergebnisse. Die Clearanceuntersuchungen sollten daher unter diätetischen Voraussetzungen (1 - 2 Tage vorher salz- und proteinarm) durchgeführt werden. Untersuchungen von M o r a l e s und Mitarbeiter, C h i n a r d , B r a d l e y und W h e e l e r ergaben, daß beim Nierengesunden die Zeit zwischen Filtration einer Substanz und ihrem Erscheinen im Nierenbecken konstant und unabhängig von der Harnminutenmenge ist (9,16,66). Dagegen liegen die Zeiten von der Filtration des Harns bis zu seinem Austritt in die Blase zwischen 3 Minuten bei einem Harnminutenvolumen über 4 ml und 15 Minuten bei Oligurie (42,66). Diese Ergebnisse bestätigen die Forderung nach einer gleichbleibenden Harnflußrate.

Andererseits zeigten Untersuchungen von F t r ö t g e s (102) keinen Unterschied zwischen der Clearance unter Standardbedingungen und ohne jegliche Vorbereitung des Patienten. Bei unseren Probanden mußten wir auf eine diätetische Vorbereitung verzichten. Durch eine bei allen Patienten gleichbleibende Hydratation - 500 ml oral eine halbe Stunde vor Beginn der Untersuchung, 500 ml intravenös während des Versuchs - wurde eine Standardisierung erreicht. Wir erhielten

Harnminutenvolumina zwischen 1,8 und 6,5 ml. In einigen Fällen kam es zu erheblichen Schwankungen der Harnmenge bei den einzelnen Clearanceperioden, ein Schluß auf Veränderungen der Clearancewerte konnte aber daraus nicht gezogen werden.

Strahlenbelastung

Die Strahlenbelastung bei unserer Clearancetechnik war sehr gering. Es wurden als Einstellinfusion $80\mu\text{Ci}$ $^{51}\text{Cr-EDTA}$ und als Dauertropf maximal $53\mu\text{Ci}$ der gleichen Substanz gegeben. Dies entspricht einer Ganzkörperbelastung von 0,02 rad.

Nach G a r n e t t (59) und H e s s e et al. (47) sind nach 30 Minuten bereits 14 %, nach 24 Stunden 95 - 100 % der zugeführten Menge $^{51}\text{Cr-EDTA}$ renal ausgeschieden.

Es wäre bei Untersuchungen mit dieser Clearancesubstanz also hauptsächlich darauf zu achten, die Blase häufig und vollständig zu entleeren, um eine unnötige Belastung von Blasenwand und Gonaden zu verhindern. Andererseits wäre es möglich, die für die Clearance notwendige Aktivitätsmenge zu vermindern. Untersuchungen von F a v r e (34) und D e c k a r t (25) haben nämlich ergeben, daß die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance unabhängig von der Plasmakonzentration ist und auch noch bei geringen Plasmawerten das Verhältnis Plasma- zu Urinkonzentration der Substanz konstant bleibt.

Eine Reduzierung der Dosis von $^{51}\text{Cr-EDTA}$ wäre auch deshalb zu vertreten, weil man sich über den Ausscheidungsmechanismus und die Verteilung des Komplexes im Körper noch nicht genau im klaren ist. Ganzkörpermessungen von U t h g e n a n n et al. (108) zeigten nämlich, daß 3 % der zugeführten Aktivität im Körper verbleiben und längere Zeit in der Leber retiniert werden.

Ergebnisse

Miller (1941) fand bei 100 gesunden Männern unter Normalbedingungen eine Inulinclearance von $110, \pm 20,5$ ml/min und $1,75 \text{ m}^2$, für Frauen $107, \pm 19,7$ ml/min (98). Wenn man kommt bei beiden Geschlechtern zu einem Ergebnis von $114,5 \pm 1,7$ ml/min (10).

Untersuchungen haben gezeigt, daß die Clearance altersabhängig ist. Nach Fildes (11) ist die renale Clearance bei 20 - 49 Jahre alten Personen unabhängig Geschlechtes bei $116,53$ ml/min, im Alter von 40 - 60 Jahren um $106,21$ ml/min (10). Von 60. Lebensjahr an nehmen die Clearancewerte ab (Wattkin und Jones). Ob dies durch das Altern oder die Art der Nahrung bedingt ist, ist nicht bekannt. Die Normalwerte der Inulinclearance lassen sich nach den beiden genannten Autoren folgendermaßen berechnen (112):

$$C = 157,0 - (1,16 \times \text{Alter})$$

Bei den eigenen Untersuchungen lag die Inulinclearance im Schnitt bei $90,75$ ml/min, die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance bei $89,85$ ml/min. Diese etwas niedrigen Werte werden verständlich, wenn man berücksichtigt, daß das Durchschnittsalter aller Probanden 56 Jahre betrug.

Stacy und Thorburn (30) fanden bei Schafen einen mittleren Clearancequotienten von 0,35 zwischen renaler $^{51}\text{Cr-EDTA}$ - und Inulinclearance. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Foreland (36) beim Hund. Am Menschen konnte Garnett (39) ein fast identisches Verhalten der Clearances beider Substanzen mit einem Korrelationskoeffizienten zwischen $^{51}\text{Cr-EDTA}$ und Inulin von $r = 0,995$ feststellen. Utgengenant (47) fand an 20 Probanden, daß die Clearancewerte bei $^{51}\text{Cr-EDTA}$ um 5 - 9 % kleiner waren als die des Inulins.

F a v r e (34) verglich die Clearances beider Stoffe ebenfalls an 20 Patienten. Seine Untersuchungen ergaben zwar eine ähnlich enge Beziehung beider Clearance-substanzen, doch betrug der Quotient der Mittelwerte 1,02, d. h. die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance war im Durchschnitt höher als die Inulin-Clearance. Dies bestätigte auch neulich D e c k a r t (25) durch 93 Clearanceperioden an Nierenkranken und -gesunden. Er ermittelte einen durchschnittlichen Quotienten beider Clearances von 1,11.

Bei den eigenen Untersuchungen lag die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance im Schnitt um 0,95 ml/min unter der des Inulins, was einem Quotienten der Mittelwerte von 0,96 entspricht. Die Erklärung dafür könnte die geringe Proteinbindung des $^{51}\text{Cr-EDTA}$ im Plasma von 1 - 2 % sein, die von S t a c y und T h o r b u r n (28), G a r n e t t (39) und B e c k e r (4) beschrieben wurde.

Bei seinen Untersuchungen konnte F a v r e auch bei 3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachten, daß trotz verminderten Glomerulumfiltrates (Inulin-Clearance unter 10 ml/min) das Verhältnis von Inulin- und $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance um 1,00 blieb. Die gleichzeitig bestimmte Kreatinin-Clearance erwies sich in diesen Fällen als unzuverlässig (Verhältnis Kreatinin- zu Inulin-Clearance 1,44 bis 2,13). Dies besagt, daß selbst bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance ebenso wie die Inulin-Clearance eine zuverlässige Bestimmung des Glomerulumfiltrates zuläßt.

Die gleiche Feststellung konnte auch bei unseren Untersuchungen gemacht werden. Auch bei geringen Filtrationsraten (Harnminutenvolumen zwischen 1,8 und 6,8 ml/min) und niedrigen Clearancewerten (Tab.1) bestand eine enge Beziehung der Clearances von Inulin und $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

Betrachtet man die statistischen Ergebnisse, so ist die hohe Übereinstimmung der Werte von $^{51}\text{Cr-EDTA}$ - und Inulin-Clearance zu betonen. Dies zeigt der Korrelationskoeffizient von $r = 0,94$. Die paarweise Differenzenbildung mit dem t-Test nach Student ergab bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 80 % keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden angewandten Methoden.

Ein Vergleich der Ergebnisse der Inulin- und $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance und die statistische Auswertung zeigen die völlige Gleichberechtigung der beiden Untersuchungsmethoden. Im Verlauf der Ausführungen ist dargelegt worden, daß die Clearance mit einer radioaktiv etikettierten Substanz gegenüber dem Inulin große Vorteile bietet. Sie ist in kürzerer Zeit auszuführen, einfacher in Durchführung und Auswertung und enthält wesentlich weniger Fehlerquellen. Sie könnte deshalb als vollwertiger Ersatz für die herkömmliche Inulin-Clearance Eingang in die Nierendiagnostik finden.

Zusammenfassung

An 21 Patienten wurde die simultane Bestimmung der renalen Clearances von $^{51}\text{Cr-EDTA}$ und Inulin vorgenommen.

Bei 3 der Probanden lagen Erkrankungen vor, die auf eine Beteiligung der Nieren schließen lassen könnten. Die übrigen waren nierengesund. Das Durchschnittsalter lag bei 56 Jahren.

Als Methode wurde die Standard-Clearance mit Blasenkateter, Einstellinfusion und Dauertropf der Testsubstanzen gewählt. Der Plasmaspiegel des Radiopharmakon wurde am Dual-Meßstand mit der Herz-Aktivitäts-Zeit-Kurve, der des Inulins mit Blutentnahmen in der Mitte der Clearanceperioden überprüft. Die vollständige Entleerung der Blase konnte mit der Blasen-Aktivitäts-Zeit-Kurve beobachtet werden.

Die Ergebnisse lagen für die Inulin-Clearance durchschnittlich bei $90,75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, für die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance bei $89,85 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Der mittlere Quotient zwischen $^{51}\text{Cr-EDTA}$ - und Inulin-Clearance betrug 0,96. Dies könnte mit der geringen Eiweißbindung von $^{51}\text{Cr-EDTA}$ erklärt werden.

Die statistische Auswertung ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,94. Der t-Test nach S t u d e n t zeigte bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 80 % keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Clearances.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Auatin, J.H., F. Stillmann and F.D. van Slyke
Factors governing the excretion rate of urea
J. biol. chem. 46, 91 (1921)
- 2) Balint, P.
Probleme des Nierenkreislaufes
Symposion über die Methodik der Bestimmung der Nieren-
durchblutung
Verlag d. ungar. Akad. d. Wissenschaften, Budapest 1962
- 3) Baumann, K., H. Oelert, G. Ramrich und K.J. Ullrich
Ist Inulin zur Messung des Glomerulusfiltrates beim
Warmblüter geeignet?
Pflügers Archiv 882, 238 - 241 (1965)
- 4) Becker, H., G.W. Heptner
Untersuchungen über die Eiweißbindung des Chrom-EDTA-
⁵¹Cr-Komplexes
6. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
Wiesbaden, Sept. 1968
- 5) Bettge, S., G. Simon
Eine Methode zur Berechnung der Nierenclearance ohne
Harnkatheterismus (dargestellt an der PAH-Clearance)
Z. ges. exp. Med. 125, 116 (1955)
- 6) Bettge, S.
Klinische Erfahrungen mit einer neuen Clearancemethode
ohne Harnkatheterisierung
Klin. Wschr. 34, 426 (1956)
- 7) Berger, E.Y., S.J. Farber and P.P. Fichna
Renal excretion of mannitol
Proc. Soc. exper. Biol. (N.Y.) 66, 62 (1947)
- 8) Bowmann, W.
On the structure and use of the Malighian bodies of the
kidney, with observations on the circulations through
that gland
Phil. Trans. B. I., 57 (1842)

- 9) Bradley, S.F. and H.O. Wheeler
On diversities of structure, perfusion and function of
the nephron population
Amer.J.Med. 24, 692 (1958)
- 10) Brod, J.
Die Nieren
VEB verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1964)
- 11) Brooks, S.A., J.W.L. Davies, J.G. Gräber and C.R. Ricketts
Labelling of inulin with radioaktiv iodine
Nature (Lond.) 118, 675-676 (1960)
- 12) Brin, C.
Thiosulfate as a measure of the glomerular filtration
rate in normal and diseased human kidney
Acta med.scand.Suppl. 234, 63 (1949)
- 13) Buchali, K., H. Herzmann, F. Strangfeld und G. Schneider
Untersuchungen zur Stabilität von ^{131}J -Cl-Propylinulin
Dtsch.Ges.Wesen 22, 1188 (1949)
- 14) Bucht, H.
On the tubular excretion of thiosulfate and creatinine
under the influence of carbonamide
Scand.J.clin.Lab.Invest. 1, 170 (1949)
- 15) Chasis, H., J. Redish, W. Goldring, H.A. Kages and H.W. Smith
The use of sodium p-aminohippurate for the functional
evaluation of the human kidney
J.clin.Invest. 24, 583 (1945)
- 16) Chinard, F.P.
Renal dead space as a function of urine flow in an-
esthetized dog
Amer.J.Physiol. 180, 620 (1955)
- 17) Concannon, J.P., R.E. Summers, F. Brever, C. Cole, C. Weil
 ^{125}J -Ailyl-Inulin for the determination of glomerular
filtration rate
Amer.J.Roentgenol. 22, 502 (1964)

- 18) Conn, R.B. jun., A.J. Sato, D. Landes, and J.Y.L. Ho
Inconstancy of Renal Clearance Values With Changing
Plasma Concentrations
Nature 203, 143 (1964)
- 19) Cope, C.L.
Studies of urea excretion
3. The effects on the urea clearance of changes in pro-
tein and salt contents of the diet
J.clin.Invest. 12, 567 (1933)
- 20) Corcoran, A.C., H.W. Smith and I.H. Page
The removal of diodrast from blood by the dog's expan-
ted kidney
Amer.J.Physiol. 134, 333 (1941)
- 21) Cotlove, F.
 C^{14} carboxyl-labelled inulin as tracer for inulin
Fed.Proc. 14, 32 (1955)
- 22) Cottier, P.
Allgemeine Bedeutung der Clearance-Methode
Schweiz.Med.Wschr. 93, 1759 (1963)
- 23) Cushny, A.R.
The secretion of urine
Longmanns, Green & Co, London 1917
- 24) Deckart, H., H. Flentje und H. Herzmann
 ^{51}Cr -DPTA in der Nierendiagnostik
Nuklear-Medizin 3 (1968)
- 25) Deckart, H., H. Herzmann und H. Roick
 ^{51}Cr - bzw ^{58}Co -EDTA und -DPTA in der Nierendiagnostik
Med.Klin. 64, 1858 (1969)
- 26) Dost, F.H.
Die Clearance
Klin.Wschr. 27, 257 (1949)

- 27) Dost, F.H.
Der Blutspiegel
Leipzig 1953
- 28) Downes, A.M. and McDonald J.W.
The chromium⁵¹ complex of ethylenediamine tetraacetic
acid as a soluble rumen marker
Brit.J.Nutr. 18, 153 (1964)
- 29) Du Bois, D. and E.F. Du Bois
The measurement of the surface area of man
Arch.int.Med. 15, 868 (1915)
- 30) Eigler, J., K.Heuer und C.Hauffer
Die Bestimmung des Glomerulamfiltrates mit J¹³¹-Inu-
lin
Aktuelle Probleme der Nephrologie, S 611 ff
- 31) Elsom, K.A., P.A. Bott and A.M.Walker
The simultaneous measurement of renal blood flow and
the excretion of hippuran and phenol red by the kidney
Amer.J.Physiol. 118, 739 (1957)
- 32) Eppler, F., O.Harth, W.Kreienberg und D.P.Mertz
Die Einstellung des Fließgleichgewichtes von Inulin im
extracellulären Raum
Z.ges.exper.Med. 126, 450 (1955)
- 33) Erd, W., W.Fritzer, R.Höfer, H.J.Oel und G.Pfeiffer
Vergleichende Untersuchungen der renalen Clearance mit
Inulin, PAH, Cr⁵¹-EDTA und J¹²⁵-Hippuran
Wiener Ztschr.f.Inn.Med. 3, (1969)
- 34) Favre, H.R. und Wing A.J.
Simultaneous Cr⁵¹ Edetic Acid, Inulin and Endogenous
Creatinine Clearances in 20 Patients with renal Disease
Brit.Med.J. 5584, 84 (1968)
- 35) Földi, M. and B.Csilik
Histochemical and histophysical consequences of experi-
mental renal lymph stasis
IInd Inter.Congr.of Nephrol., Excerpta Medica 67, 52 (1963)

- 36) Foreland, M., T. N. Pullman, A. R. Lavender, I. Aro
The renal excretion of EDTA in the dog
J. Pharmacol. exper. Ther. 153, 42 (1966)
- 37) Friederiszick, F. K.
Nierenclearanceuntersuchungen im Kindesalter
S. Karger: Basel und New York 1954
- 38) Führ, J., J. Kaczmarczyk und C. P. Krüttgen
Eine einfache kolorimetrische methode zur Inulinbestimmung für Nierenclearance-Untersuchungen bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern
Klin. Wschr. 33, 729 (1955)
- 39) Garnett, F. S., V. Pearson and N. Veall
Measurement of glomerular filtration rate in man using a ⁵¹Cr-EDTA-complex
The Lancet 1967 I, 818 - 819
- 40) Gaudino, A., F. S. Phillips and F. S. Koelle
The renal clearance of thiosulfate with observations on its volume of distribution
Amer. J. Physiol. 146, 348 (1946)
- 41) Goldman, R.
Creatinine excretion in renal failure
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 85, 446 (1954)
- 42) Goldring, W. H., H. Chassis, H. A. Ranges and H. W. Smith
Relation of effective renal plasma flow and glomerular filtration to tubular excretory mass in normal man
J. clin. Invest. 19, 739 (1940)
- 43) Gutman, J. C. W. Gottschalk and W. F. Lassiter
Micropuncture study of inulin absorption in the rat kidney
Science 147, 753 (1965)

- 44) Harth, O., W. Kreienberg, J. Lutz
Die Ausscheidung von Inulin nach einer einmaligen
Injektion
Klin. Wschr. 21, 1021 (1958)
- 45) Haworth, A. N., E. L. Hist and F. G. V. Percival
The molecular structure of inulin
J. chem. soc. 2348 (1932)
- 46) Heinze, H. G., G. Hör, H. Steinhoff, H. W. Pabst, D. Hadid
Jod ¹³¹-Inulin zur Bestimmung des Glomerulusfiltrates
Münch. med. Wschr. 107, 1594 (1965)
- 47) Hesse, L., H. J. Ludwig, H. Uthgenannt
Untersuchungen mit ⁵¹Cr-EDTA zur Bestimmung der glo-
merulären Filtrationsrate
Fortschr. Med. 85, 876 (1967)
- 48) Hör, G., H. G. Heinze, H. W. Pabst, H. Steinhoff, D. Hadid
¹³¹J-Inulin for quantitative determination of renal
glomerular function
Acta radiol. (Stockholm) 6, 573 (1967)
- 49) Josphson, B.
Personal communication
2nd Intern. Congress of Nephrologie (Praga 1965)
- 50) Kimbel, K. H. und T. Börner
Über den Verbleib von ¹³¹J markiertem Urografin im
Körper
Arch. exper. Patn. u. Pharmacol. 226, 462 (1966)
- 51) Kuni, H., Graul, E. H.
⁵¹Cr-EDTA. Grundsatzliches zur Einführung einer neuen
Substanz zur nuklearmedizinischen Bestimmung der glo-
merulären Clearance
Atompraxis, 12, (1966)

- 52) Kuni, H., F.H. Graul
Clearanceuntersuchungen mit Radionukliden - Praktikable
Verbesserungen der Nierendiagnostik
G-I-T, Fachzeitschrift für das Laboratorium, Sonderheft
Mai 67, 532
- 53) Lassiter, W.F., C.W. Gottschalk and M. Mylie
Micropuncture study of net transtubular movement of
water and urea in nondiuretic mammalian kidney
Amer.J.Physiol. 200, 1139 (1961)
- 54) Lebrun, J.
Etude de la clearance de l'hyposulfite de soude chez
l'homme à basse concentration sanguine
J. d'Urol. 55, 745 (1949)
- 55) Levy, M.N., J.L. Ankeney, R.M. Berne
Kinetics of inulin distribution and excretion following
a constant infusion
Amer.J.Physiol. 169, 363 (1952)
- 56) Ludwig, C.
Nieren und Harnbearbeitung
Wagners Handbuch Physiol. 2, 628 (1844)
- 57) MacKay, E., and J.R. Cockrill
The regulation of renal activity. XII. The relation of
the rate of creatinine excretion in the urine to the
plasma concentration
Amer.J.Physiol. 94, 220 (1950)
- 58) Marsh, D.
Private communication
- 59) Maude, D.L., W.N. Scott, J. Shehadeh, H.K. Solomon
Further studies on the behaviour of inulin and serum
albumin in rat kidney tubul
Pflügers Archiv 285, 313 (1962)
- 60) Menne, F., O. Wetter und L. Cramer
Methodik der Inulin-clearance
Ztschr.f.d.ges.exper.Med. 123, 523 (1954)

- 61) Mertz, D.P.
Eine Vereinfachung der para-Aminohippursäure-Clearance
Inaugural-Dissertation Univ. Mainz (1952)
- 62) Mertz, D.P.
Die differentialdiagnostische Bedeutung der Clearance
Dtsch. Med. Wschr. 90, 1919 (1965)
- 63) Mertz, D.P.
Physiologische Grundlagen und methodische Voraussetzungen der renalen Clearance
Güssinger Symp. Nov. 1968
- 64) Meshcan, I., W.E. Dexton, H.F. Schmid, F.C. Watts
The utilization of J-131 labelled renografin as an inulin substitute for renal clearance rate determination
Radiol. 81, 974 (1963)
- 65) Möller, E., I.F. McIntosh and van Slyke
Studies of urea excretion. II. Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults
J. clin. Invest. 6, 427 (1928)
- 66) Morales, P.A., C.H. Crowder, A.P. Fishman, M.H. Maxwell and D.M. Gomez
Measurement and significance of urinary appearance time in the dog
Amer. J. Physiol. 163, 454 (1950)
- 67) Morris, A.M., C. Elwood, E.M. Sigman, A. Catancaro
The renal clearance of 131-J labelled meglumine diatrizoate (Renografin) in man
J. Nucl. Med. 6, 183 (1965)
- 68) Myers, W.G. and C.F. Dieker
EDTA-51-Cr gamma-ray carrier
J. Nucl. Med. 1, 124 (1960)
- 69) Newman, E.V., A. Gilman and F.S. Philips
The renal clearance of thiosulfate in man
Bull. John Hopkins Hosp. 79, 229 (1946)

- 70) Nüssgens, H., M. Fritz
Die sogenannten indirekten Nieren-Clearance-Methoden
Klin. Wschr. 40, 12 (1958)
- 71) Pabst, H.W. und G. Hör
Bestimmung des Glomerulumsfiltrates mit markiertem Inulin
Güssinger Symp. Nov. 1968
- 72) Pabst, H.W., H. Steinhoff und G. Hör
Radioisotope in der Nierendiagnostik
Almanach f. d. ärztl. Fortbildung S 145 (1968)
- 73) Papp, M., M. Kovacs
Inulin-clearance and renal Lymph
Separatum Experientia 20, 633 (1964)
- 74) Phillips, R.A., V.P. Dole, P.B. Hamilton, K. Emerson, P.W. Archibald and D.D. van Slyke
Effect of acute hemorrhagic and traumatic shock on renal functions of dog
Amer. J. Physiol. 154, 314 (1946)
- 75) Pitts, R.F.
Physiology of kidney and body fluids
Year Book Med. Pub., Chicago, 1963
- 76) Pixberg, H.U., W. Wigger, D. Emrich, F. Scheler
Renale Clearance mit ¹³¹J-markiertem Chlorjodpropyl-Inulin
Klin. Wschr. 5, 264 (1968)
- 77) Rehberg, P.B.
Studies on kidney function I. (The rate of filtration and reabsorption in the human kidney)
Biochem. J. 20, 447 (1926)
- 78) Reubi, F.C. and H.A. Schroeder
Can vascular stunting be induced in the kidney by vaso-active drugs?
J. clin. Invest. 28, 114 (1949)

- 79) Reubi, F.C.
Nierenkrankheiten
Bern und Stuttgart, H. Huber 1960
- 80) Reubi, F.C.
Clearance tests in clinical medicine
Ch.C. Thomas, Springfield (1963)
- 81) Richards, A.N., E.B. Westphal and P.A. Bott
Renal excretion of inulin, creatinine and xylose in normal dogs
Proc. Soc. exper. Biol. (N.Y.) 32, 75 (1934)
- 82) Sarre, H.
Nierenkrankheiten
Georg Thieme (Stuttgart) 1958
- 83) Schlungbaum, H.
Verteilung, Ausscheidung und Resorption nierengängiger,
mit J^{131} markierter Röntgenkontrastmittel
Fortschr. Röntgenstr. 98, 795 (1962)
- 84) Schmiat, H.A.F.
Untersuchungen über die Verwendbarkeit von Inulin- 131 -
Jod zur Funktionsdiagnostik der Niere
Klin. Wschr. 42, 966 (1964)
- 85) Schmidt, H.A.F.
Die Bestimmung des Glomerulumsfiltrates mit nuklear-
medizinischer Technik
Klin. Wschr. 11, 615 (1966)
- 86) Schwab, M.
Die endogene 24-Std-Kreatininclearance - eine klinisch
brauchbare Methode zur Bestimmung des Glomerulumsfiltrates
Klin. Wschr. 31, 1030 (1953)
- 87) Schwab, M.
Methodik und Indikation moderner Nierenfunktionsprü-
fungen
Verh. d. Deutschen Gesellschaft f. Innere Medizin (1963)

- 88) Schwartz, J.L., F.S. Breed and M.H. Maxwell
Comparison of the volume of distribution, renal and extra-renal clearance of inuline and mannitol in man
J.clin.Invest. 29, 517 (1950)
- 89) Scott, W.N., D.L. Maude, J. Shehadeh and A.K. Solomon
Absorption of Inulin by the renal of necturus
Physiologist 7, 249 (1964)
- 90) Sendray, J., Cecchini C.P.
Determination of human body, surface area from height and weight
J.Appl. Physiol. 7, 1 (1954)
- 91) Shannon, J.A. and Smith, H.W.
The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phorizinized man
J.clin.Invest. 14, 393 (1935)
- 92) Shehadeh, J., D.L. Maude, W.N. Scott, A.K. Solomon
Absorption of inulin by the renal tubule of the rat
Physiologist 7, 254 (1964)
- 93) Siebert, A.G. und D.P. Mertz
Zur quantitativen Auswertung des Isotopennephrogramms
Z.ges.exp.Med. 139, 330 (1965)
- 94) Smith, H.W., W. Goldring and H. Chasis
The measure of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney
J.clin.Invest. 17, 263 (1938)
- 95) Smith, H.W., N. Finkelstein, L. Alliminosa, B. Crawford, M. Graber
The renal clearances of substituted hippuric acid derivates and other aromatic acids in dog and man
J.clin.Invest. 24, 388 (1945)
- 96) Smith, H.W.
The kidney, structure and function in health and disease
Oxford Univ. Press, N.Y. (1951)

- 97) Solomon, A.K., D.L. Maude, J.H. Shenadeh and W.N. Scott
Inulin absorption by Necturus proximal tubule and some
consequences there of
2. Internat. Symp. d. "Gesellschaft Deutscher Nephrologen
und Ärzte" (1964)
- 98) Stacy, B.D. and G.D. Thorburn
Chromium-51-ethylenediaminetetraacetate for estimation
of glomerular filtration rate
Science 152, 1076 (1966)
- 99) Stalder, G.
Die direkte Nieren-Clearance
Handb. d. Kinderheilk. Bd. II, Springer Verl. Heidelberg 1964
- 100) Steinhoff, H., H.W. Pabst, H.P. Heinze, G. Hör, F. Heide
Chlorjodpropyl-Inulin-¹³¹J zur quantitativen Bestimmung
des Glomerulusfiltrates
Radioisotope, 321, F.K. Schattauer, Stuttgart 1964
- 101) Steinitz, K. and H. Türkand
The determination of the glomerular filtration by the
endogenous creatinine clearance
J. clin. Invest. 19, 285 (1940)
- 102) Strötges, M.W.
Die Nierenfunktionsuntersuchung mit der Plasmaclearance
radioaktiv markierter Substanzen
Fortschr. Röntgenstr. 102, 532 (1965)
- 103) Strötges, M.W. und H. Sack
Die Bestimmung der renalen Clearance mit Jod-¹³¹-Allyl-
Inulin und J-125-Hippuran bei Menschen
Fortschr. Röntgenstr. 103, 77 (1965)
- 104) Truniger, A., A. Donath, M. Kappeler
Simplified clearance technique. The single injection
method and its modifications
Helv. med. Acta 24, 116 - 123 (1965)
- 105) Uhlmann, W.
Zur Problematik der Totalclearancemethodik. II. Mitteilung
Klin. Wschr. 37, 713 (1955)

- 106) Uhlmann, V.
Zur Problematik der Totalclearancemethodik. I. Mitteilung
Klin. Wochenschr. 35, 806 (1957)
- 107) Uhlmann, V.
Zur Bestimmung des effektiven Nierenplasmastromes nach
der Totalclearancemethodik mit Paraaminohippursäure (PAH)
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 61, 191 (1955)
- 108) Ungemach, H., J. Hesse, W. Förster
Die nuklearmedizinische Bestimmung der glomerularen
Filtrationsrate mit ^{51}Cr -EDTA
Hefz. 102, 107 (1966)
- 109) Van Slyke, H. H., A. Alving and J. C. Rose
Studies of urea excretion
VII. The effects of posture and exercise urea excretion
J. clin. Invest. 1, 107 (1932)
- 110) Veal, N.
Die Bestimmung der glomerularen Filtrationsrate mit
 ^{51}Cr -EDTA
Güssinger Symposium, Nov. 1968
- 111) Warren, J. V., F. S. Brannen and A. J. Merrill
Method of obtaining renal venous blood in unanesthetized
persons with observations on the extraction of oxygen
and sodium paraaminohippurate
Science (N.Y.) 100, 108 (1944)
- 112) Watkin, D. M. and N. N. Shock
Age-wise standard value for C_{In} , C_{PAH} , and T_{mPAH} in
adult males
J. clin. Invest. 34, 969 (1955)
- 113) Westfall, B. B. and F. M. Landis
Capillary permeability and factors affecting the
composition of capillary filtrate
Ann. N.Y. Acad. Sci. 46, 713 (1946)

- 114) White, H.L. and P. Heinbecker
Observations on inulin and diodrast clearances and on
renal plasma flow in normal and hypophysectomized dogs
Amer. J. Physiol. 130, 464 (1940)
- 115) Zum Winkel, K.
Nuklearmedizin auf dem Röntgenkongress 1967
Atompraxis 6 (1967)
- 116) Winter, C.C. and W.G. Myers
Three new tests agent for the radioisotope renogram:
DISA-J-131, EDTA-Cr-51 and hippuran-J-125
J. Nucl. Med. 3, 273 (1962)

An dieser Stelle sei es mir erlaubt, Herrn Professor Dr. H. W. Paast für die Überlassung des Themas herzlich zu danken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Haubold und Herrn Dr. Masin für die freundliche Hilfe bei der Durchführung des experimentellen Teils dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. G. Hör, der mir bei allen Problemen jederzeit mit Rat und Hilfe zur Hand stand.

Lebenslauf

- 19.3.1940 Geboren in Mähr. Ostrau (Sudetenland). Vater Bundesbahnoberamtmann Franz Krumpoch, Mutter Ilse Krumpoch, geb. Honus.
- 1945 Flucht nach Amberg/Opf.
- 1947 Besuch der dortigen Volksschule, Übertritt in das humanistische Gymnasium. Durch Versetzung des Vaters zweimaliger Schulwechsel nach Günzburg/Schwab. und Donauwörth.
- 1961 Abitur am humanistischen Gymnasium in Donauwörth. Anschließend Ableistung des Grundwehrdienstes von 1 1/2 Jahren bei der Luftwaffe. Abgang als Leutnant der Reserve.
- 1963 Beginn des Medizinstudiums an der Universität München.
- 1966 Absolvierung des Physikums.
- 1969 Staatsexamen ebenfalls in München.
- Nach 2 Monate als Medizinalassistent im Kreis-, krankenhaus Höchstädt/Donau, Chirurgie und Frauen.
- 1970 Im Juni Beginn der Medizinalassistentenzeit in der inneren Medizin an der I. Med. Klinik der Universität. Approbation im Dezember 1970.

